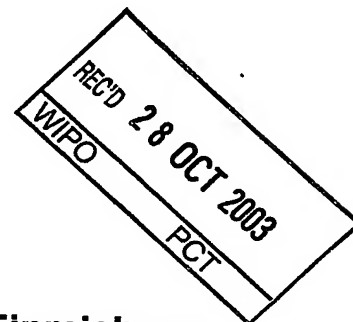


Rec'd PTO 11 APR 2005

10/530870 PCT/EP 03/10400

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 47 226.2
Anmeldetag: 10. Oktober 2002
Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH,
Darmstadt/DE
Bezeichnung: Heterocyclische Amide
IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 24. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Ebert

BEST AVAILABLE COPY

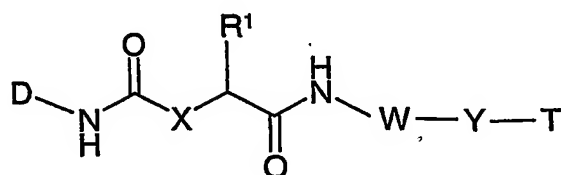
**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

Heterocyclische Amide

Heterocyclische Amide

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



10

worin

D unsubstituierter oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR² oder CON(R²)₂ substituierter aromatischer Fünfringheterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

15

X NR³ oder O,

R¹ H, Ar, Het, Cycloalkyl oder A, das durch OR², SR², N(R²)₂, Ar, Het, Cycloalkyl, CN, COOR² oder CON(R²)₂ substituiert sein kann,

20

R² H, A, -[C(R³)₂]_n-Ar, -[C(R³)₂]_n-Het, -[C(R³)₂]_n-Cycloalkyl, -[C(R³)₂]_n-N(R³)₂ oder -[C(R³)₂]_n-OR³,

R³ H oder A,

W -[C(R³)₂]_n-,

25

Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,

T

einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, -[C(R³)₂]_n-Ar,

30

-[C(R³)₂]_n-Het, -[C(R³)₂]_n-Cycloalkyl, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR², CON(R²)₂, NR²COA, NR²CON(R²)₂, NR²SO₂A, COR², SO₂NR² und/oder S(O)_mA und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,

35

oder N(R²)₂

und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R² oder Cycloalkyl,

- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- 5 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, -[C(R³)₂]_n-COOR^{2'} oder -O-[C(R³)₂]_o-COOR^{2'} substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
- 10 R² H, A, -[C(R³)₂]_n-Ar', -[C(R³)₂]_n-Het', -[C(R³)₂]_n-Cycloalkyl, -[C(R³)₂]_n-N(R³)₂ oder -[C(R³)₂]_n-OR³,
- R^{2''} H, A, -[C(R³)₂]_n-Ar' oder -[C(R³)₂]_n-Cycloalkyl, -[C(R³)₂]_n-N(R³)₂ oder -[C(R³)₂]_n-OR³,
- 15 Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes Phenyl oder Benzyl,
- Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
- 20 der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff, =S, =N(R³)₂, Hal, A, -[C(R³)₂]_n-Ar, -[C(R³)₂]_n-Het¹, -[C(R³)₂]_n-Cycloalkyl, -[C(R³)₂]_n-OR^{2'}, -[C(R³)₂]_n-N(R^{2'})₂, NO₂, CN, -[C(R³)₂]_n-COOR^{2'}, -[C(R³)₂]_n-CON(R^{2'})₂, -[C(R³)₂]_n-NR^{2'}COA, NR^{2'}CON(R^{2'})₂, -[C(R³)₂]_n-NR^{2'}SO₂A, COR^{2'}, SO₂NR^{2'} und/oder S(O)_mA substituiert sein kann,
- 25 Het¹ einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, =S, =N(R³)₂, Hal, A, OR^{2''}, N(R^{2''})₂, NO₂, CN, COOR^{2''}, CON(R^{2''})₂, NR^{2''}COA, NR^{2''}CON(R^{2''})₂, NR^{2''}SO₂A, COR^{2''}, SO₂NR^{2''} und/oder S(O)_mA substituiert sein kann,
- 30
- 35 Hal F, Cl, Br oder I,
- n 0, 1 oder 2,

m 0, 1 oder 2,

o 1, 2 oder 3

bedeuten,

5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und
15 können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

25 Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 oder WO 00/71516 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben.
30 Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoiminomethyl)-phenylalkyl]-azaheterocyclylamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben.

35 Andere Carbonsäureamidderivate sind aus WO 02/48099 und WO 02/57236 bekannt.

Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungs-
gemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der
aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa,
oder auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa,
Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der
Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von
Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere,
die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine
Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen
Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die
Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode
von G. F. Cousins et al. in *Circulation* **1996**, *94*, 1705-1712 erfolgen.

Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin
gebildet wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze
greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein
und hemmen so die Entstehung von Thromben.

Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen
Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und anti-
thrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-
Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J.
Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* **1990**, *63*, 220-223
beschrieben.

Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* **1994**, *71*, 314-319 erfolgen.

5

Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

10

Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* **1996**, *84*, 73-81 beschrieben.

15

20

Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

25

Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* **1998**, *273*, 12089-12094 beschrieben.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

35

Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T. Taniguchi und

N.R.Lemoine in Biomed. Health Res. (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt.

Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine anti-tumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:

K.M. Donnelly et al. in Thromb. Haemost. 1998; 79: 1041-1047;

E.G. Fischer et al. in J. Clin. Invest. 104: 1213-1221 (1999);

B.M. Mueller et al. in J. Clin. Invest. 101: 1372-1378 (1998);

M.E. Bromberg et al. in Thromb. Haemost. 1999; 82: 88-92

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialen Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als

Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich Arthritis, sowie Diabetes.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Migräne (F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-47).

10

Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

15

20

Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuauftreten der Thrombenbildung zu verhindern.

25

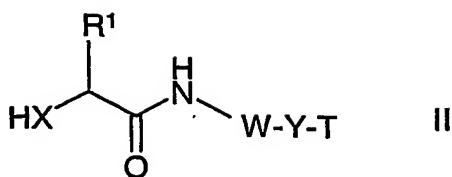
Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

30

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-16 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

35

a) eine Verbindung der Formel II



5

worin

R^1 , W, X, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel III

10



worin

D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

15

umsetzt,

oder

20

b) eine Verbindung der Formel IV

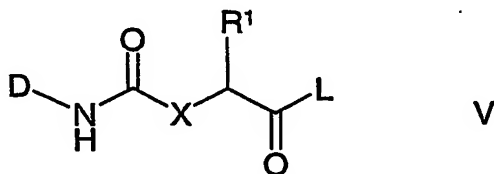


25

worin W, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel V

30



35

worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

R¹, X und D die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

5

umsetzt,

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

10

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

15

20

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

25

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

30

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

35

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

5 Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter D, W, X, Y, T, R¹ die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

10 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

20 A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

25 Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Alkylen bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen oder Hexylen, ferner verzweigtes Alkylen.

30 COR² bedeutet z.B. CHO oder -COA.

-COA (Acyl) bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, ferner auch Butyryl, Pentanoyl, Hexanoyl oder z.B. Benzoyl.

35 Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Ar bedeutet z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Tri-methoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

Ar bedeutet vorzugsweise z.B. unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR², SO₂A, COOR² oder CN substituiertes Phenyl. Ar bedeutet insbesondere bevorzugt z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO₂A, SO₂NH₂, COOR² oder CN substituiertes Phenyl, wie z.B. Phenyl, 2-Methylsulfonylphenyl, 2-Aminosulfonylphenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Bromphenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Cyanphenyl oder 4-Ethoxycarbonylphenyl.

Ganz besonders bevorzugt bedeutet Ar unsubstituiertes Phenyl, 4-Chlorphenyl oder 2-Methylsulfonylphenyl.

5 Y bedeutet vorzugsweise Het-diyl oder Ar-diyl, besonders bevorzugt unsubstituiertes oder einfach durch A, OA, Cl oder F substituiertes 1,4-Phenylen, ferner auch Pyridin-diyl, vorzugsweise Pyridin-2,5-diyl oder Piperidin-diyl.

10 Y bedeutet insbesondere unsubstituiertes oder einfach durch Methyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen.

15 Het bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter
30 bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

35 Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-

pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylenedioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylenedioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

T bedeutet vorzugsweise einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiert ist.

T bedeutet insbesondere ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1H-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2H-Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, oder $N(R^2)_2$, und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R^2 .

T bedeutet weiterhin bevorzugt Pyridinyl, insbesondere Pyridin-4-yl.

D bedeutet vorzugsweise einfach durch Hal substituiertes Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Pyrrolyl oder Imidazolyl, besonders bevorzugt einfach durch Hal substituiertes Thienyl, Thiazolyl oder Furyl.

R¹ bedeutet vorzugsweise z.B. H oder unsubstituiertes Phenyl, Thienyl oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen.

5 R² bedeutet vorzugsweise z.B. H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.

n bedeutet vorzugsweise 0 oder 1.

m bedeutet vorzugsweise 2.

10 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

15 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Im ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen
20 und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

25 in Ia D unsubstituierter oder ein- oder zweifach durch Hal substituierter aromatischer Fünfringheterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, bedeutet;

30 in Ib D ein- oder zweifach durch Hal substituierter Thienylring bedeutet;

in Ic R² H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet;

35

- in Id R^1 H oder unsubstituiertes Phenyl, Thienyl oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, bedeutet;
- 5 in Ie X NH oder O bedeutet;
- in If W $(CH_2)_n$ bedeutet,
- 10 in Ig Y Ar-diyl oder Het-diyl bedeutet,
- 15 in Ih T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiert sein kann, oder $N(R^2)_2$ und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R^2 bedeutet;
- 20 in Ii T einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff ($=O$) substituiert ist, oder $N(R^2)_2$ und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R^2 bedeutet;
- 25 in Ij T ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1H-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2H-Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, oder $N(R^2)_2$ und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R^2
- 30
- 35

bedeutet;

in Ik Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA,
SO₂A, COOR², SO₂NH₂ oder CN substituiertes Phenyl,
bedeutet;

in II D unsubstituierter oder ein- oder zweifach durch Hal
substituierter aromatischer Fünfringheterocyclus mit 1 bis
2 N-, O- und/oder S-Atomen,
R¹ H oder unsubstituiertes Phenyl, Thienyl oder Alkyl mit 1-6
C-Atomen,
R² H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
X NH oder O,
W W (CH₂)_n,
Y Ar-diyl, Pyridin-diyl oder Piperidin-diyl,
Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA,
SO₂A, COOR², SO₂NH₂ oder CN substituiertes Phenyl,
T ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiertes
Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1H-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-
yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2H-Pyridazin-2-yl,
Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,
oder N(R²)₂
und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R²
bedeutet;

in Im D ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Thienyl,
Thiazolyl oder Furyl,
R¹ H oder unsubstituiertes Phenyl, Thienyl oder Alkyl mit 1-6
C-Atomen,
R² H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
X NH oder O,
W W (CH₂)_n,

Y Ar-diyl, Pyridin-diyl oder Piperidin-diyl,
Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA,
SO₂A, COOR², SO₂NH₂ oder CN substituiertes Phenyl,
T unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch
5 Carbonylsauerstoff substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-
1-yl, Pyridinyl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-
Oxazolidin-3-yl, Pyridazin-2-yl, Pyrazinyl, Azepan-1-yl, 2-
Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,
10 und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R²
bedeutet;

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
15 isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Her-
stellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt,
wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,
20 Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)
beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die ge-
nannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch
von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch
25 machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden,
so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort
30 weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II, III, IV und V sind in der Regel
bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten
35 Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Phenolkomponente der Formel II bzw. des Alkylierungsderivates der Formel III kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykol-monomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Verbindungen der Formel I können weiter vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel und unter Bedingungen wie oben angegeben.

In den Verbindungen der Formel V bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Carboxykomponente der Formel V.

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 90°, insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich die oben genannten.

Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch

Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

5 Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer
10 HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.
15

Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

20 Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

25 Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des
30 Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im
35 übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit

dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluylyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxyl"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder

Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat)) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$ umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B.

Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B.

Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische

oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

5 Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch
10 aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte
15 Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

20 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder
25 Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

30 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

35 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder

anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder oder auch als Nasenspray. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der

eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

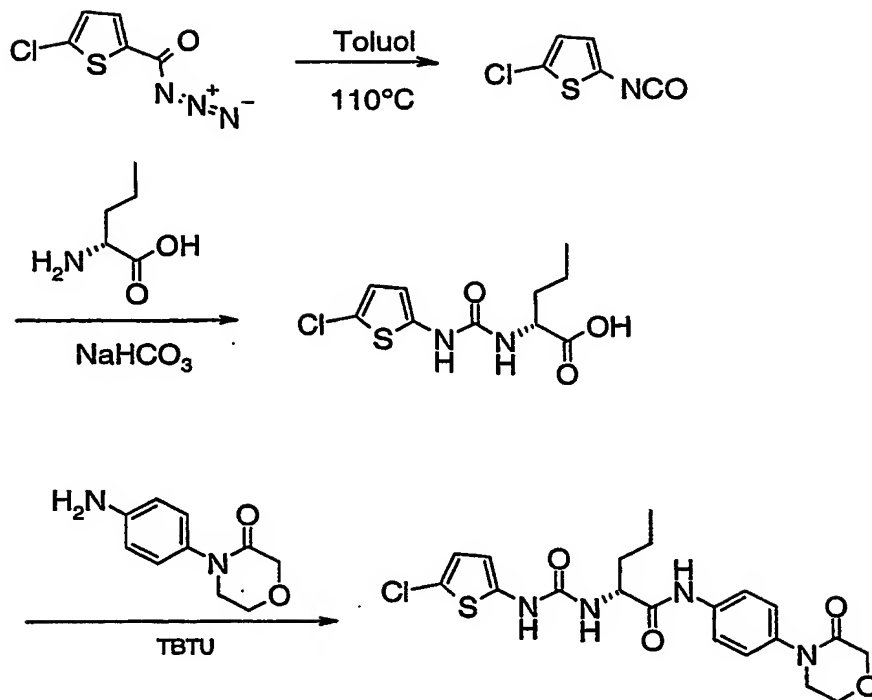
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$
ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$ (wenn nichts anderes angegeben)

Beispiel 1

Die Herstellung von (R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid erfolgt analog nachstehendem Schema:



Eine Lösung von 12,5 g (66.6 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäureazid (hergestellt nach P. Stanetty et al. Monatshefte für Chemie 120, 53-63, 1989) in 200 ml Toluol wird 2 Stunden auf 110° C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft: 5-Chlorthiophen-2-isocyanat als dunkles Öl, das ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

Eine Lösung von 1,60 g (19,0 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 1,10 g (9,39 mmol) (D)-Norvalin in 20 ml Wasser wird auf 80° C erhitzt und 3,00 g (18,8 mmol) 5-Chlorthiophen-2-isocyanat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Man lässt abkühlen und extrahiert mit Ethylacetat. Die wässrige Phase wird mit 2 N HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Diese organische Phase wird eingedampft: (R)-2-[3-(5-Chlorthiophen-2-yl)-ureido]-valeriansäure als dunkles Öl; ESI 277.

Eine Lösung von 90 mg (0,325 mmol) (R)-2-[3-(5-Chlorthiophen-2-yl)-ureido]-valeriansäure und 62,0 mg (0,323 mmol) 4-(4-Aminophenyl)-morpholin-3-on in 1 ml DMF wird mit 132 mg (0,423 mmol) [(Benzotriazol-1-yloxy)-dimethylamino-methylen]-dimethylammonium-tetrafluoroborat (TBTU) versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: 2-[3-(5-Chlorthiophen-2-yl)-ureido]-valeriansäure-*N*-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]-amid ("A1") als bräunlicher Feststoff; ESI 451.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

(R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-3-methyl-phenyl]-valeriansäureamid ("A2"), ESI 465,

2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,

(R)-2-[3-(5-Brom-thiophen-2-yl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(5-Brom-furan-2-yl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-(thiophen-2-yl)-acetamid,

(R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-1*H*-pyrazin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-*N*-[2-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-[1,2'-bipyridinyl-5'-yl]-valeriansäureamid,

(S)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylmethyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(5-Chlor-thiazol-2-yl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

(R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-N-[4-(2,6-di-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-N-[2-fluor-4-(2-oxo-1H-pyridin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

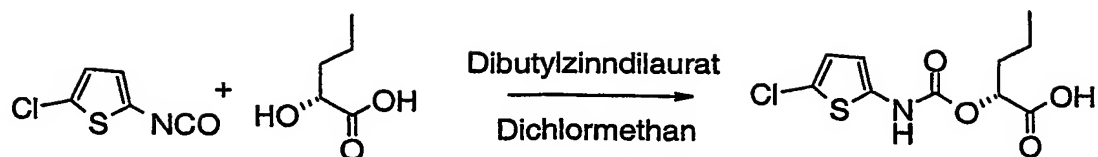
(R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-N-[3-methyl-4-(2-caprolactam-1yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-N-[3-methoxy-4-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid.

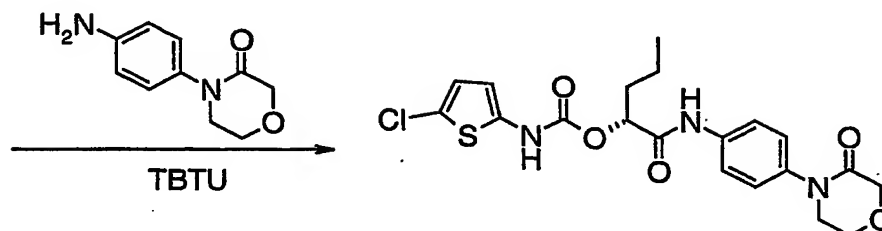
Beispiel 2

Die Herstellung von (R)-2-[N-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbamoxyloxy]-N-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid erfolgt analog nachstehendem Schema:



5

10



15

20

Eine Lösung von 2,0 g (16,9 mmol) (R)-2-Hydroxyvaleriansäure und 2,3 g (14,4 mmol) 5-Chlorthiophen-2-isocyanat in 30 ml Dichlormethan wird mit 218 mg (0,345 mmol) Dibutylzinndilaurat versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft: (R)-2-(5-Chlorthiophen-2-yl-carbamoyloxy)-valeriansäure als bräunliches Öl; ESI 278.

25

30

Eine Lösung von 90 mg (0,324 mmol) (R)-2-(5-Chlorthiophen-2-yl-carbamoyloxy)-valeriansäure und 62,0 mg (0,323 mmol) 4-(4-Aminophenyl)-morpholin-3-on in 1 ml DMF wird mit 132 mg (0,423 mmol) [(Benzotriazol-1-yloxy)-dimethylamino-methylen]-dimethylammonium-tetrafluoroborat (TBTU) versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: (R)-2-[N-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbamoyl-oxy]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid als bräunlicher Feststoff; ESI 452.

35

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

(R)-2-[N-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbamoyl-oxy]-N-[C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)methyl]-valeriansäureamid,

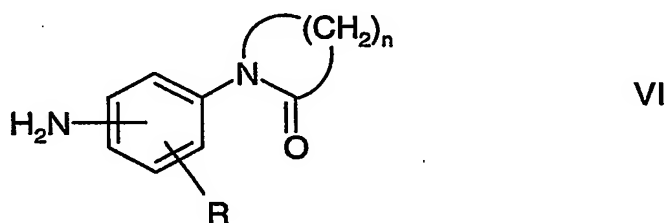
(R)-2-[N-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbamoyloxy]-N-[1-isopropyl-piperidin-4-ylmethyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[N-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbamoyloxy]-N-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid

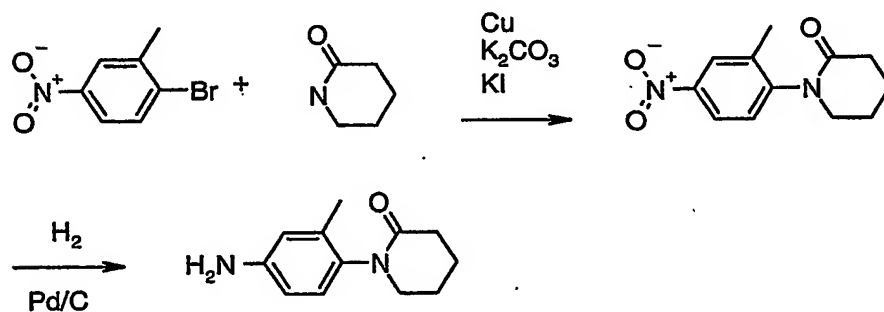
(R)-2-[N-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbamoyloxy]-N-(4-dimethylamino-phenyl)-2-phenyl-acetamid.

3. Beispiele zur Herstellung von Zwischenverbindungen

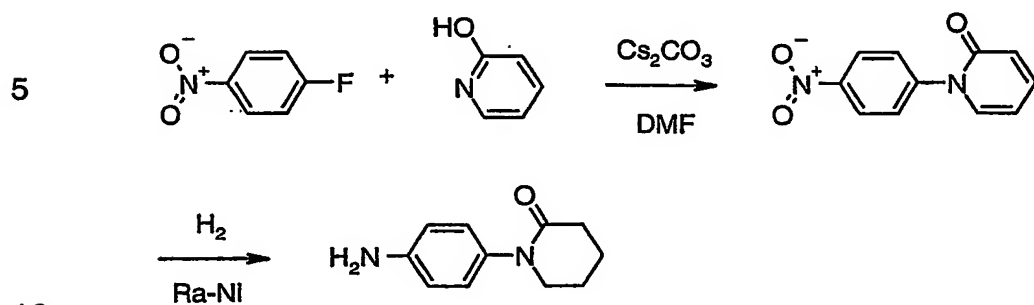
3.1 Nach folgendem Schema lassen sich **alle** Verbindungen der folgenden Formel VI (mit R = H oder Methyl; n = 3, 4 oder 5) synthetisieren.



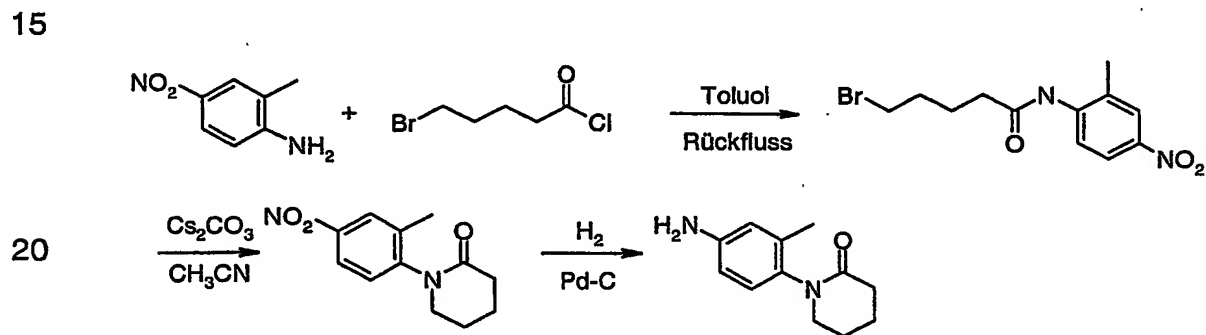
Z.B. Synthese von 1-(4-Amino-2-methylphenyl)-piperidin-2-on:



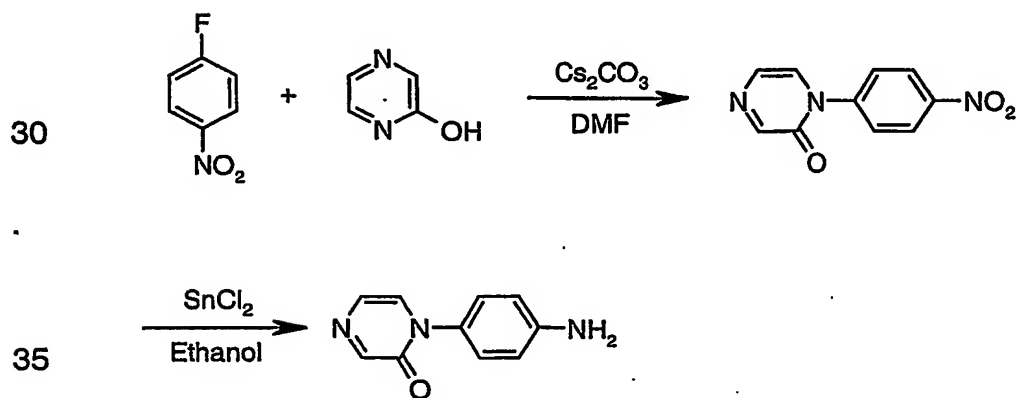
3.2 Synthese des Phenylpiperidonbausteins ohne Methylgruppe:



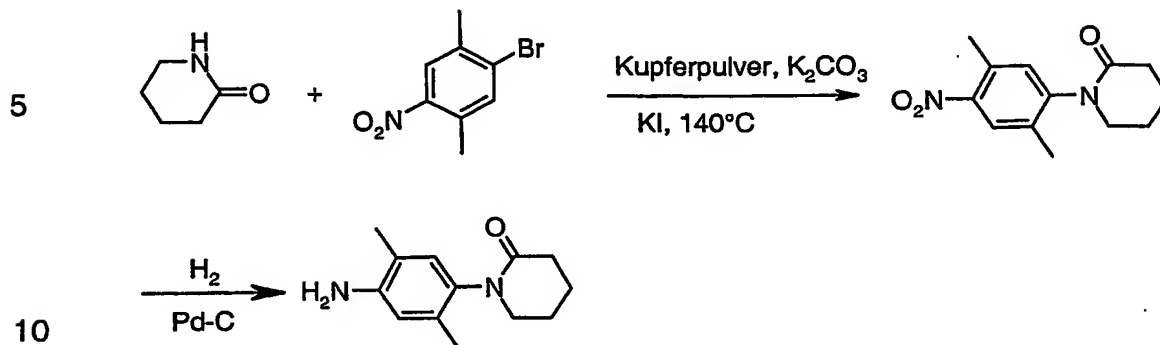
Die Herstellung von 1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-piperidin-2-on erfolgt z.B. wie nachfolgend angegeben:



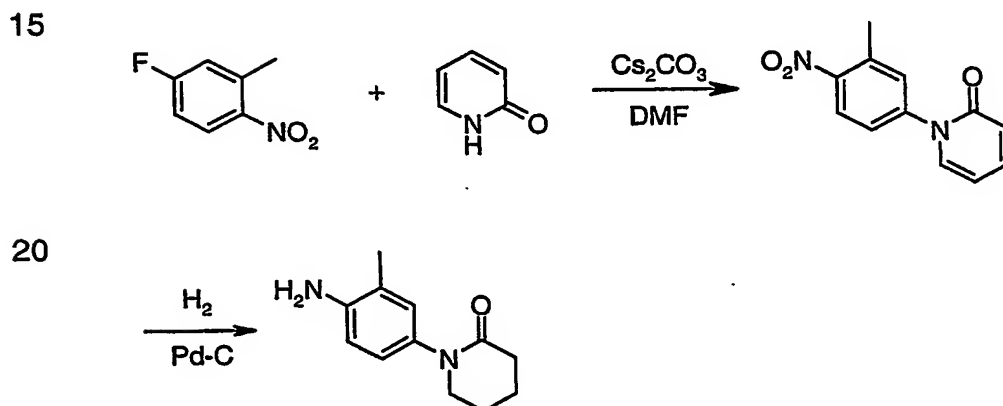
25 3.3 1-(4-Amino-phenyl)-1H-pyrazin-2-on



3.4 1-(4-Amino-2,5-dimethyl-phenyl)-piperidin-2-on

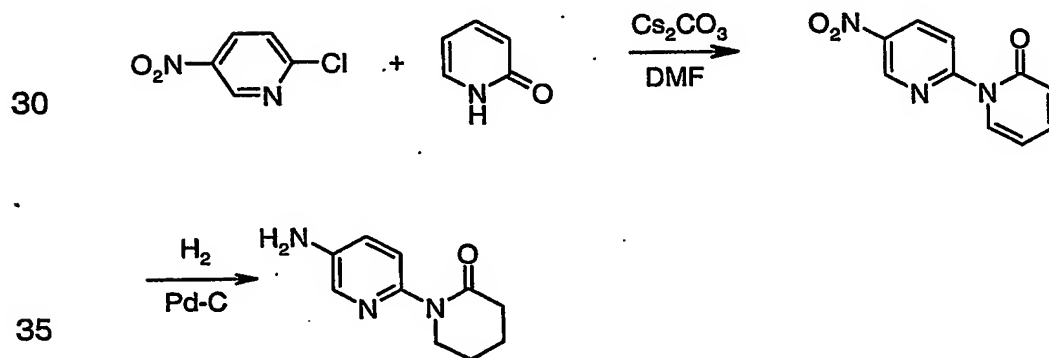


3.5 1-(4-Amino-3-methyl-phenyl)-piperidin-2-on

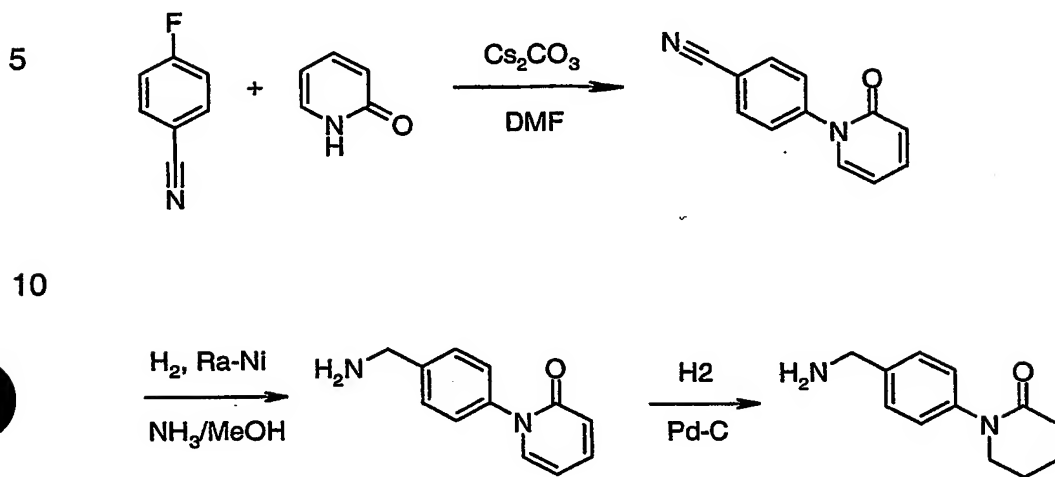


25

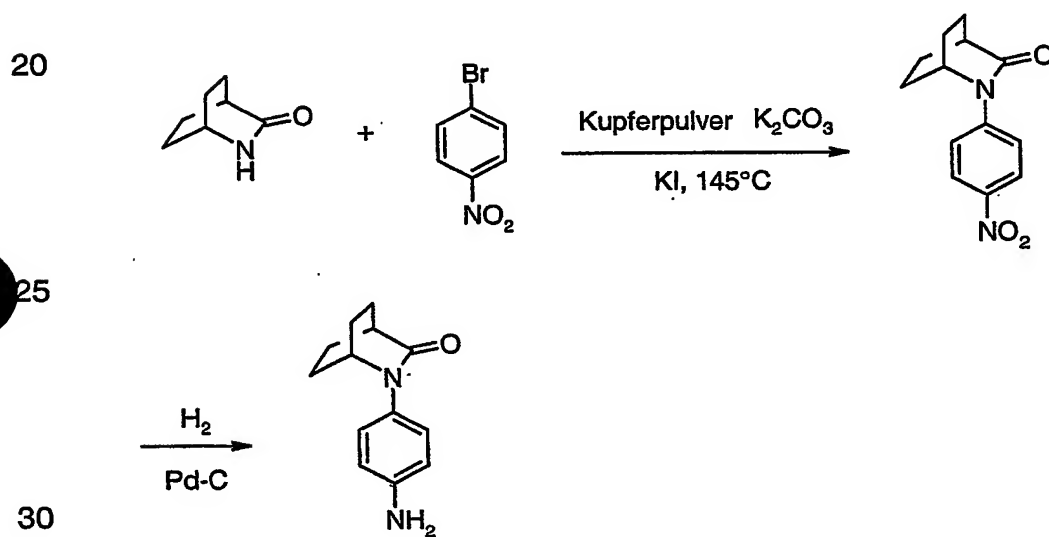
3.6 1-(5-Amino-pyridin-2-yl)-piperidin-2-on



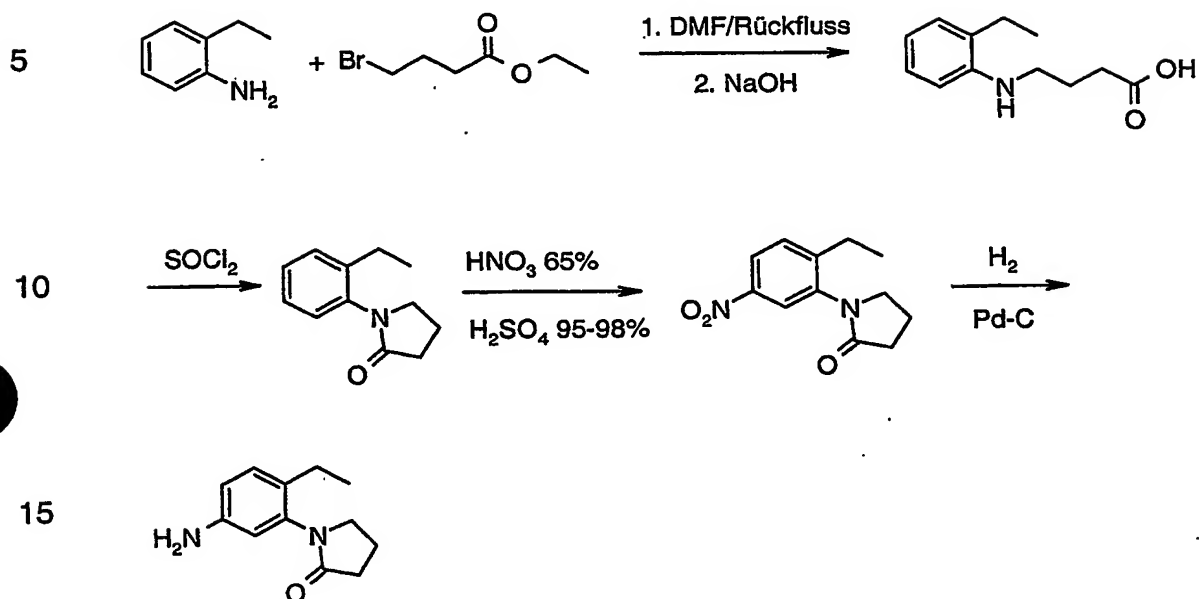
3.7 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-piperidin-2-on



3.8 2-(4-Amino-phenyl)-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-on



3.9 1-(3-Amino-6-ethyl-phenyl)-pyrrolidin-2-on



3.10 2-(4-Amino-2-trifluormethyl-phenyl)-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-on

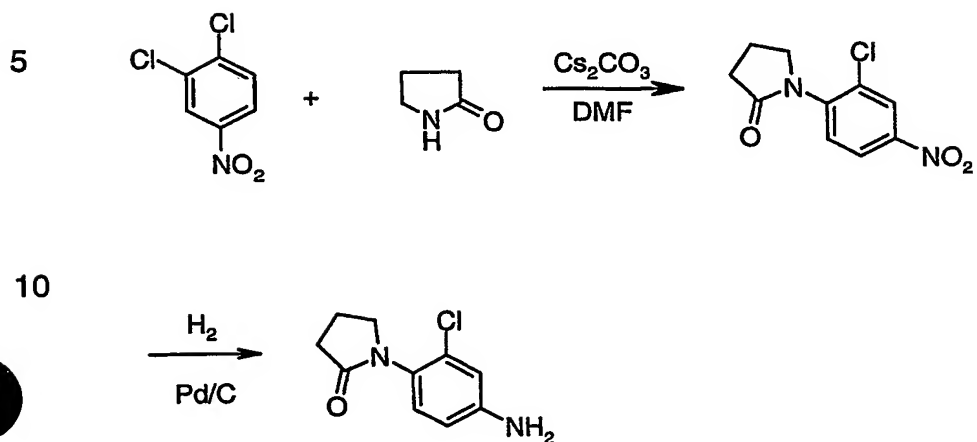
20

25

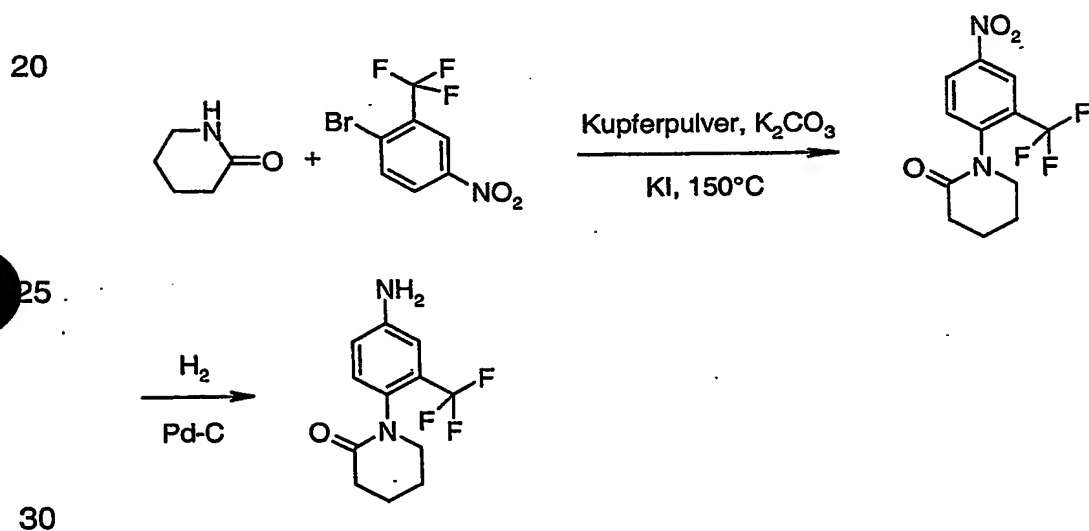
30

35

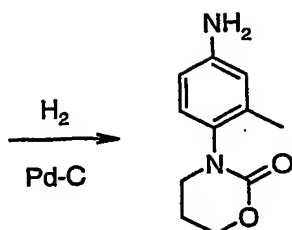
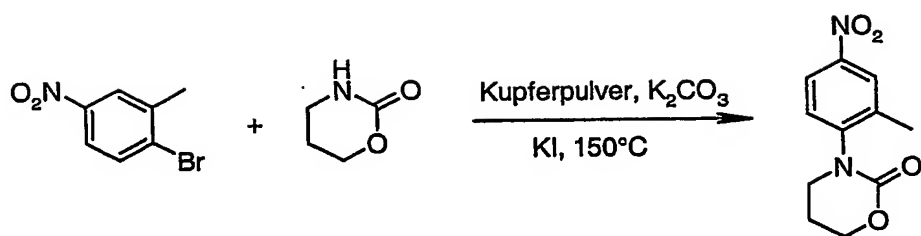
3.11 1-(4-Amino-3-chlor-phenyl)-pyrrolidin-2-on



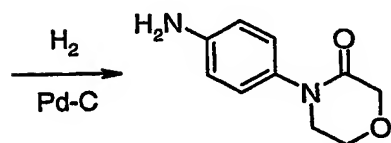
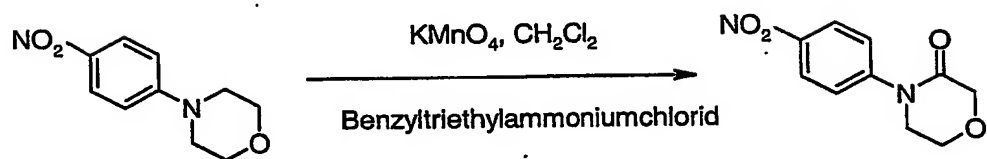
3.12 1-(4-Amino-2-trifluormethyl-phenyl)-piperidin-2-on



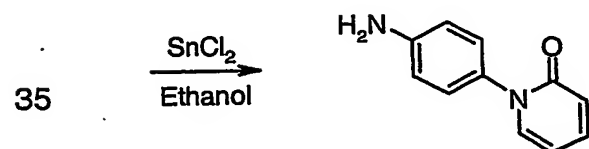
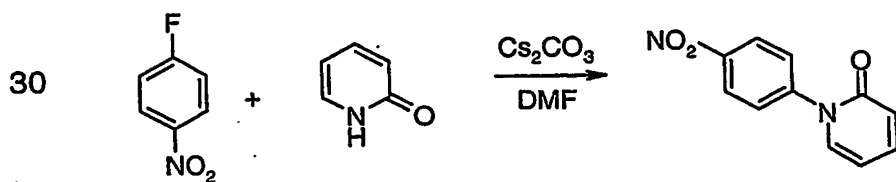
3.13 3-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-[1,3]oxazinan-2-on



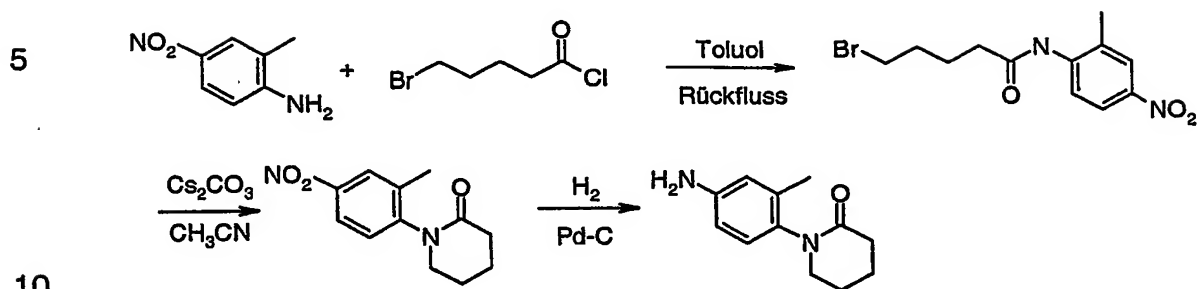
3.14 4-(4-Amino-phenyl)-morpholin-3-on



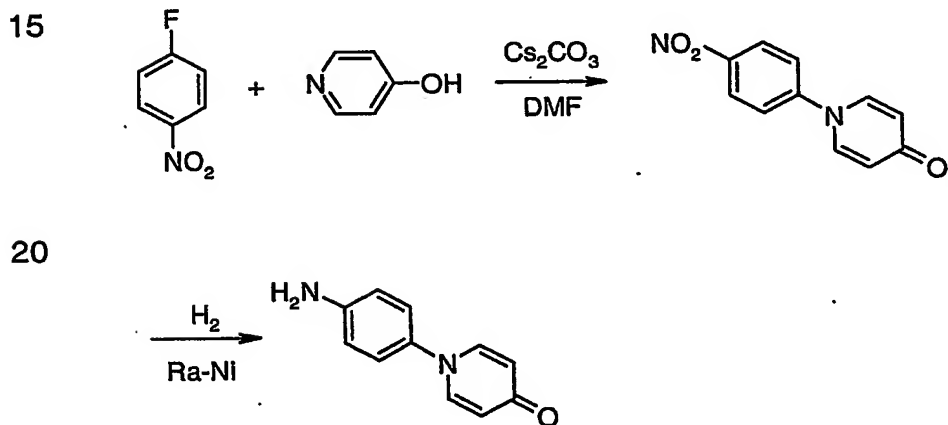
3.15 1-(4-Amino-phenyl)-pyridin-2-on



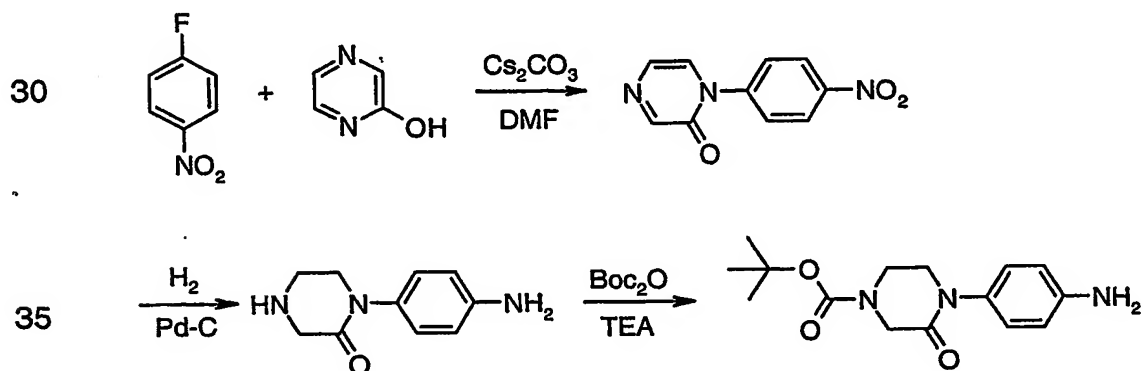
3.16 1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-piperidin-2-on



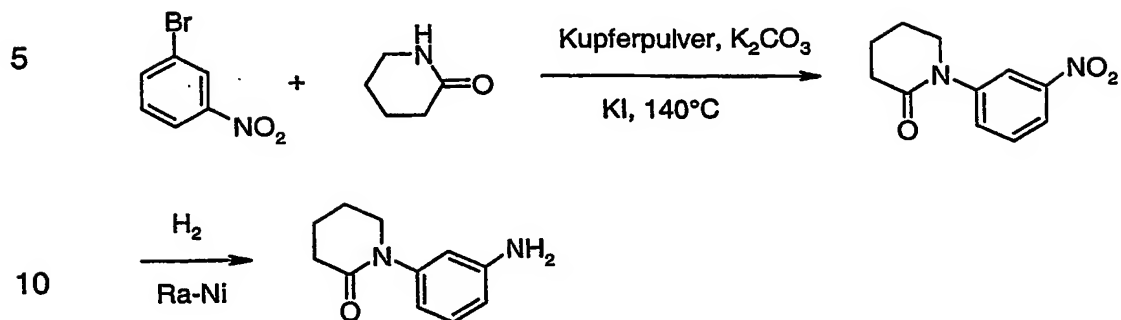
3.17 1-(4-Amino-phenyl)-1H-pyridin-4-on



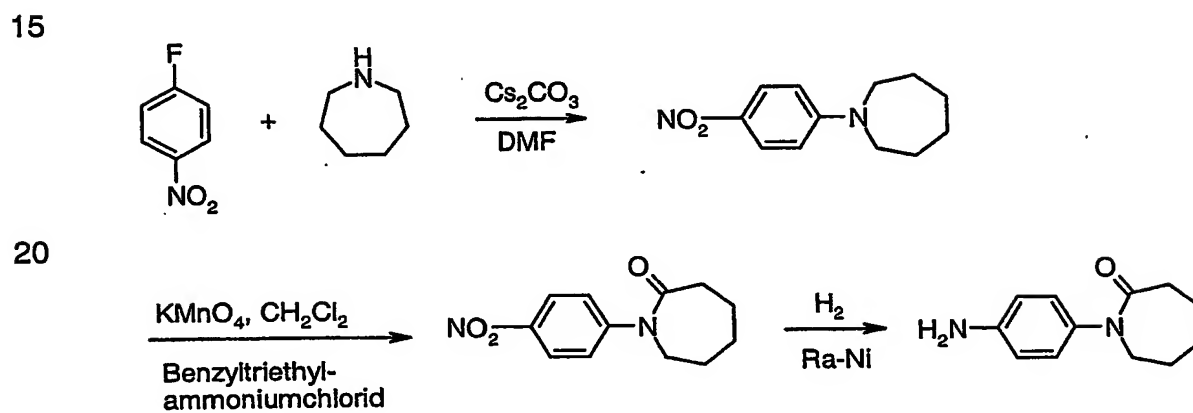
3.18 1-(4-Amino-phenyl)-4-tert.-butoxycarbonyl-piperazin-2-on



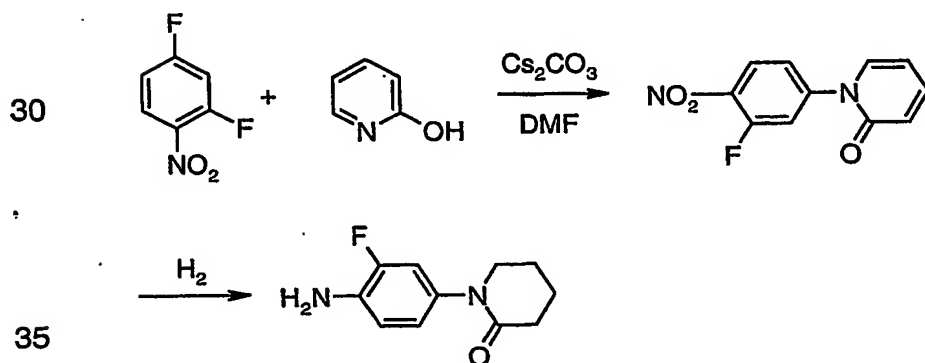
3.19 1-(3-Aminophenyl)-piperidin-2-on



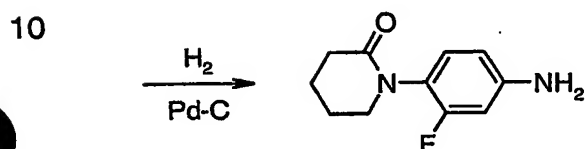
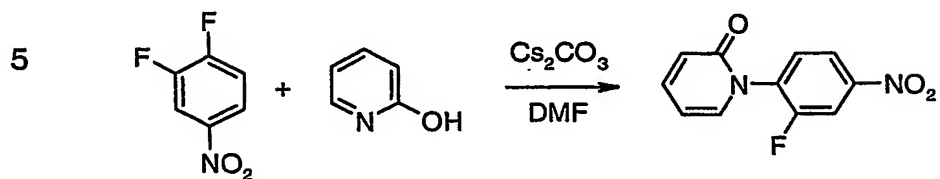
3.20 1-(4-Amino-phenyl)-2-caprolactam



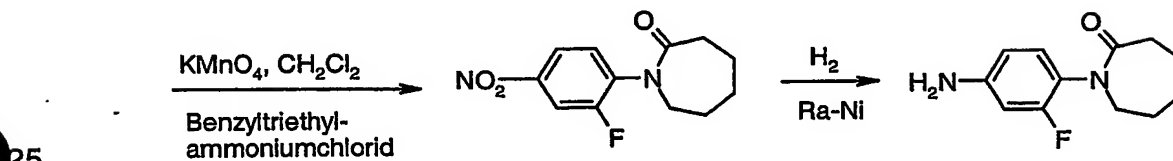
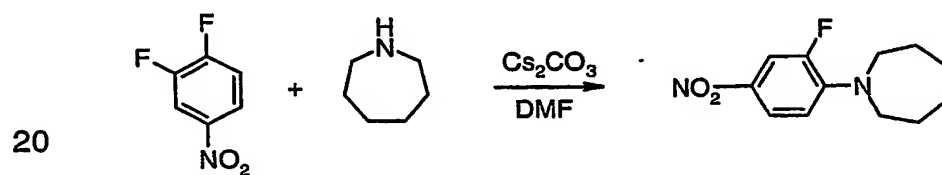
3.21 1-(4-Amino-3-fluor-phenyl)-piperidin-2-on



3.22 1-(4-Amino-2-fluor-phenyl)-piperidin-2-on



15 3.23 1-(4-Amino-2-fluor)-2-caprolactam



30

35

Pharmakologische Daten

Affinität zu Rezeptoren

Tabelle-1

Verbindung Nr.	FXa-IC ₅₀ [M]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
"A1"	1.9×10^{-7}	1.8×10^{-7}
"A2"	6.6×10^{-8}	6.6×10^{-8}

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatrium-
hydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salz-
säure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt,
10 unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes In-
jektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

15 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit
100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt
erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g
 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkonium-
chlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein,
25 füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in
Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

30 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline
unter aseptischen Bedingungen.

35

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

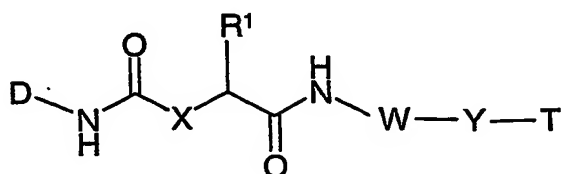
Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



1

10

worin

D unsubstituierter oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR² oder CON(R²)₂ substituierter aromatischer Fünfringheterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

15

 $X \quad NR^3 \text{ oder } O,$

R¹ H, Ar, Het, Cycloalkyl oder

A, das durch OR^2 , SR^2 , $N(R^2)_2$, Ar, Het, Cycloalkyl, CN, $COOR^2$ oder $CON(R^2)_2$ substituiert sein kann,

20

R^2 H, A, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Ar}$, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Het}$, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$,
 $-[C(R^3)_2]_n\text{-N}(R^3)_2$ oder $-[C(R^3)_2]_n\text{-OR}^3$,

R³ H oder A.

$$W \quad -[C(R^3)_2]_n-$$

25

Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyI oder Är-diyI,

T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4

N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei-

oder dreifach durch Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n-Ar$,

$-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-Het}$, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$, OR^3 , $\text{N(R}^3\text{)}_2$, NO_2 , CN ,

$$\text{COOR}^2, \text{CON}(\text{R}^2)_2, \text{NR}^2\text{COA}, \text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2, \text{NR}^2\text{SO}_2\text{A},$$

COR^2 , SO_2NR^2 und/oder $\text{S(O)}_m\text{A}$ und/oder

Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,

oder $N(R^2)_2$

und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R² oder Cycloalkyl,

35

- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- 5 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, -[C(R³)₂]_n-COOR^{2'} oder -O-[C(R³)₂]_o-COOR^{2'} substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
- 10 R^{2'} H, A, -[C(R³)₂]_n-Ar', -[C(R³)₂]_n-Het', -[C(R³)₂]_n-Cycloalkyl, -[C(R³)₂]_n-N(R³)₂ oder -[C(R³)₂]_n-OR³,
- R^{2''} H, A, -[C(R³)₂]_n-Ar' oder -[C(R³)₂]_n-Cycloalkyl, -[C(R³)₂]_n-N(R³)₂ oder -[C(R³)₂]_n-OR³,
- 15 Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes Phenyl oder Benzyl,
- Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff, =S, =N(R³)₂, Hal, A, -[C(R³)₂]_n-Ar, -[C(R³)₂]_n-Het¹, -[C(R³)₂]_n-Cycloalkyl, -[C(R³)₂]_n-OR^{2'}, -[C(R³)₂]_n-N(R^{2'})₂, NO₂, CN, -[C(R³)₂]_n-COOR^{2'}, -[C(R³)₂]_n-CON(R^{2'})₂, -[C(R³)₂]_n-NR^{2'}COA, NR^{2'}CON(R^{2'})₂, -[C(R³)₂]_n-NR^{2'}SO₂A, COR^{2'}, SO₂NR^{2'} und/oder S(O)_mA substituiert sein kann,
- 20
- 25 Het¹ einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, =S, =N(R³)₂, Hal, A, OR^{2''}, N(R^{2''})₂, NO₂, CN, COOR^{2''}, CON(R^{2''})₂, NR^{2''}COA, NR^{2''}CON(R^{2''})₂, NR^{2''}SO₂A, COR^{2''}, SO₂NR^{2''} und/oder S(O)_mA substituiert sein kann,
- 30
- 35 Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

m 0, 1 oder 2,

o 1, 2 oder 3

bedeuten,

5

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

D unsubstituierter oder ein- oder zweifach durch Hal substituierter aromatischer Fünfringheterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen,

15

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

D ein- oder zweifach durch Hal substituierter Thienylring bedeutet,

25

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30

4. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-3 , worin

R² H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35

5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-4,
worin
 R^1 H oder unsubstituiertes Phenyl, Thienyl oder Alkyl mit 1-6 C-
Atomen,
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
6. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-5,
worin
X NH oder O bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-6,
worin
W $(CH_2)_n$ bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
8. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-7,
worin
Y Ar-diyl oder Het-diyl bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-8,
worin

5 T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiert sein kann, oder $N(R^2)_2$ und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R^2

bedeutet,

10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin

15 T einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff (=O) substituiert ist, oder $N(R^2)_2$ und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R^2

bedeutet,

20 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25 11. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-10, worin

30 T ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1H-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2H-Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, oder $N(R^2)_2$ und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R^2

35

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

12. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-11, worin

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO_2A , COOR^2 , SO_2NH_2 oder CN substituiertes Phenyl,

10

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15

13. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-12, worin

D unsubstituierter oder ein- oder zweifach durch Hal substituierter aromatischer Fünfringheterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen,

20

R^1 H oder unsubstituiertes Phenyl, Thienyl oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

R^2 H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

25

X NH oder O,

W $\text{W} \text{ (CH}_2\text{)}_n$,

Y Ar-diyl, Pyridin-diyl oder Piperidin-diyl,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO_2A , COOR^2 , SO_2NH_2 oder CN substituiertes Phenyl,

30

T ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1H-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2H-Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, oder $\text{N(R}^2\text{)}_2$

35

und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R²
bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

14. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-13,
worin

D ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Thienyl, Thiazolyl
oder Furyl,

R¹ H oder unsubstituiertes Phenyl, Thienyl oder Alkyl mit 1-6 C-
Atomen,

R² H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

X NH oder O,

W W (CH₂)_n,

Y Ar-diyl, Pyridin-diyl oder Piperidin-diyl,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA,
SO₂A, COOR², SO₂NH₂ oder CN substituiertes Phenyl,

T unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch
Carbonylsauerstoff substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-
yl, Pyridinyl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-
yl, Pyridazin-2-yl, Pyrazinyl, Azepan-1-yl, 2-Aza-
bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,
oder N(R²)₂

und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R²
bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

15. Verbindungen gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

(R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-3-methyl-phenyl]-valeriansäureamid,

2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,

(R)-2-[3-(5-Brom-thiophen-2-yl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(5-Brom-furan-2-yl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-(thiophen-2-yl)-acetamid,

(R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-1H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-N-[2-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyridinyl-5'-yl]-valeriansäureamid,

(S)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylmethyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(5-Chlor-thiazol-2-yl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[N-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbamoyloxy]-N-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[N-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbamoyl-oxy]-N-[C-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)methyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[N-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbamoyloxy]-N-[1-isopropyl-piperidin-4-ylmethyl]-2-phenyl-acetamid,

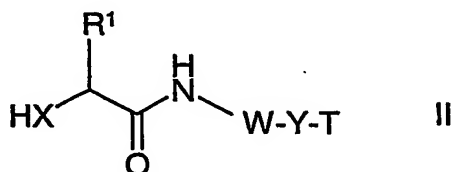
(R)-2-[N-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbamoyloxy]-N-[[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid

(R)-2-[N-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbamoyloxy]-N-(4-dimethylamino-phenyl)-2-phenyl-acetamid

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-15 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



worin

R^1 , W, X, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel III



worin

D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

oder

b) eine Verbindung der Formel IV

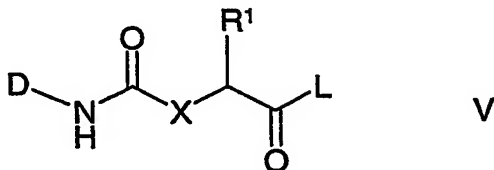
5



worin W, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

10

mit einer Verbindung der Formel V



15

worin

20

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und
R¹, X und D die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

25

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

30

17. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der
Ansprüche 1 bis 15 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.

35

18. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der
Ansprüche 1 bis 15 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.

- 5 19. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
- 10 20. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 15 21. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach
- 20 Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.
- 25 22. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
und
30 (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.
- 35 23. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15 und/oder ihrer pharmazeutisch

verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich
deren Mischungen in allen Verhältnissen,
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen,
myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie,
Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio
intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder
Tumormetastasen,
in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

5

10

15

20

25

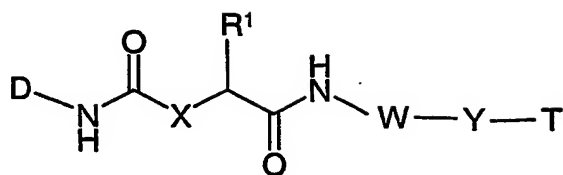
30

35

Zusammenfassung

Neue Verbindungen der Formel I

5



I

10

worin

D, W, X, Y, T und R¹ die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

15

sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen und zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

20

25

30

35

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.